



50

50

50



50

[illegible]

50

30



50

10

20

30

40

50







[illegible][illegible][illegible][illegible]

☐ ☐

☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

[illegible]

0  
 0 pamphlet of instructions  
 0 0  
 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

10

20

30

40

50

50



10

20

30

40

10

20

30

40

50

circumscribed  
 $f_a^b$   
x-axis limits

$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \bar{x}$



10

20

30

40

□ □ □ □ □ □

50

□ □ □ □ □ □

[illegible]





$\beta -$

$\beta -$

$- \beta -$

' ,

$\alpha$

[illegible][illegible][illegible]

$\alpha$   $\alpha$  stan



standard curve  $\alpha$

detecting the presence or level

labeled complex

10

$\alpha$

$\alpha$   $\alpha$   $\alpha$

$\alpha$

$\alpha$

$\alpha$

$\alpha$

30

$\alpha$

$\alpha$   $\alpha$

$\alpha$

$\alpha$

$\alpha$

$\alpha$   $\alpha$

50



50

$\alpha$

50

[illegible]

10

20

30

40

50





50







□ □ □ □ □ □

50



□ □ □ □

治療及び診断モノクローナル抗体		
製品名	治験依頼者	適応症
感染症		
Synagis (商標) パリビズマブ	MedImmune 社	呼吸器系合胞体ウイルス (RSV) の予防
抗 HIV-1 MAb	Polymun Scientific 社 オーストリア、ウィエナ	HIV 感染治療
CCR5 MAb	Hunan Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	HIV 感染
Cytolin (商標) 抗 CD8 MAb	CytoDyn 社 ニューメキシコ州サンタフェ	HIV 感染
NMO1	SRD Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州ロサンゼルス	HIV 感染
PRO 140	Progenics Pharmaceuticals 社 ニューヨーク州タリータウン	HIV 感染
TNX	355 Tanox MAb HIV 感染フェーズ (Please) II	355 Tanox MAb HIV 感染フェーズ II
ABthrax (商品名) ラキシバクマブ (raxibacumab)	Human Genome Sciences 社	炭疽
Anthim (商品名) (ETI-204) (オーファンドラッグ)	Elusys Therapeutics 社	炭疽
抗 hsp90 MAb	NeuTec Pharma 社	カンジダ症
抗 staph MAb	MedImmune 社	ブドウ球菌感染の予防
Aurexis テフィバズマブ	Inhibitex 社	黄色ブドウ球菌血症の予防及び 治療
バビツキシマブ	Peregrine Pharmaceuticals 社	C型肝炎治療
MDX-1303	Medarex 社 PharmAthene 社	炭疽
Numax (商品名) モタビズマブ	MedImmune 社	RSV
Tarvacin (商品名)	Peregrine 社	C型肝炎
バビツキシマブ	Pharmaceuticals 社	
XTL 6865	XTL Biopharmaceuticals 社	C型肝炎
自己免疫疾患		
Humira (商標) アダリムマブ	Abbott Laboratories 社	慢性関節リウマチ
Remicade (商品名) インフリキシマブ	Centocor 社	クローン病、慢性関節リウマチ
Rituxan (商標) リチキシマブ (ritiximab)	Genentech 社 Biogen Idec 社	B細胞非ホジキンリンパ腫、リツ キサン治療後の患者における再 発。 慢性関節リウマチ
Tysarbi (商標) ナタリズマブ	Biogen Idec 社	多発性硬化症 (Multiple sclerosis)
ART 874	Abbott Laboratories 社	多発性硬化症
Actemra	Roche 社	慢性関節リウマチ
AME 527	Applied Molecular 社	慢性関節リウマチ
AMG 108	Amgen 社	慢性関節リウマチ
AMG 714	Amgen 社	慢性関節リウマチ
抗 CD16 MAb	MacroGenics 社	免疫性血小板減少症 (thrombocytopenic)
CNTO 1275	Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム (Horham)	多発性硬化症

10

20

30

40

ダクリズマブ (抗 CD25 MAb)	PDL BioPharma 社 カリフォルニア州フリーモント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	多発性硬化症 (呼吸器も参照)
デノスマブ (denosumab) (AMG 162)	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオークス	慢性関節リウマチ
ETI-201	Elusys Therapeutics 社 ニュージャージー州パインブルック	SLE
ゴリムマブ	Gentocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム	慢性関節リウマチ
HuMax-CD20 (オファツムマブ)	Genmab 社 ニュージャージー州プリンストン	慢性関節リウマチ
Humira (商標) アダリムマブ	Abbott Laboratories 社	強直性脊椎炎 若年性関節リウマチ
HuZAF (商品名) フォントリズマブ	PDL BioPharma 社 カリフォルニア州フリーモント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	慢性関節リウマチ
IMMU-106 (hCD20)	Immunomedics 社 ニュージャージー州モリスプレーンズ	自己免疫疾患
LymphoStat-B (商品名) ベリムマブ	Human Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	慢性関節リウマチ、SLE
MEDI-545 (MDX-1103)	Medarex 社 ニュージャージー州プリンストン MedImmune 社 メリーランド州ゲイザースバーグ	狼瘡
MLN 1202	Millennium Pharmaceuticals 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	多発性硬化症
オクレリズマブ (二次抗 CD20) (R1594)	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Roche 社 ニュージャージー州ナットリー	慢性関節リウマチ
OKT3ーガンマー 1	Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社 ニュージャージー州ラリタン	乾癬性関節炎
Rituxan (商標) リツキシマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	慢性関節リウマチ (DMARD 不応答者)、狼瘡、原 発性進行型多発性硬化症、SLE (癌も参照) 再発寛解型多発性硬 化症
TRX 1 (抗 CD4)	TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	皮膚狼瘡エリテマトーデス (cutaneous lupus erythematosus )
血液疾患		
ReoPro (商標)	Gentocor 社	抗血小板 血餅の予防
アブキシマブ	Eli Lilly 社	(PTCA)、アングナ (PTCA)
ウルトキサズマブ	Teijin Pharma 社	溶血性尿毒症(hemolytic uremic)
アフエリモマブ	Abbot Laboratories 社	敗血症、敗血性ショック
エクリズマブ	Alexion Pharmaceuticals 社	発作性夜間血色素尿症
癌		
Avastin (商品名) ベバシズマブ	Genentech 社	転移性結腸直腸癌

10

20

30

40

Bexxar (商標) トシツモマブ、 ヨウ素 I131 トシツモマブ	GlaxoSmithKline 社	非ホジキンリンパ腫
Campath (商標) アレムツズマブ	Berlex Laboratories 社 Genzyme 社	B 細胞慢性リンパ性白血病
Erbix (商品名) セツキシマブ	Bristol-Myers Squibb 社 Medarex 社	結腸直腸癌 頭頸部の扁平上皮細胞癌
Herceptin (商標) トラストズマブ	Genentech 社	H E R 2 過剰発現転移性乳癌の 治療
Mylotarg (商品名) ゲムツズマブ オゾガミシン	Wyeth 社	急性骨髄性白血病
OncoScint (商標) CR/OV サツモマブ ペンデチド	CYTOGEN 社	結腸直腸癌の検出、ステージング 及びフォローアップ
ProstaScint (商標) カプロマブ ペンテテート	CYTOGEN 社	前立腺癌の検出、ステージング及 びフォローアップ
Rituxan (商標) リチキシマブ	Genentech 社 Biogen Idec 社	B 細胞非ホジキンリンパ腫、再発 リツキサン治療後の患者におい て
Verluma (商標) ノレツモマブ (noletumomab)	DuPont Pharmaceuticals 社	小細胞肺癌の検出
Zevalin (商品名) イブリツモマ ブ チウキセタン	IDFC Pharmaceuticals 社	非ホジキンリンパ腫
131I huA33	Life Science Pharmaceuticals 社 コネチカット州グリニッジ	結腸直腸癌
1D09C3	GPC Biotech 社 マサチューセッツ州ウォルサム	再発/難治性 B 細胞リンパ腫
AGS PSCA MAb	Agensys 社 カリフォルニア州サンタモニカ Merck 社 ニュージャージー州ホワイトハウ スステーション	前立腺癌
AMG 102	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	癌
AMG 479	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	癌
AMG 623	Amgen 社 サウザンドオークス	B 細胞慢性リンパ性白血病 (CLL) (自己免疫も参照)
AMG 655	Amgen 社 サウザンドオークス	癌
AMG 706	Amgen 社 サウザンドオークス	イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
AMG 706	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	イマチニブ抵抗性 GIST、進行性甲 状腺癌
抗 CD23 MAb	Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	CLL
抗 CD80 MAb	Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	非ホジキン B
抗イディオタイプ 癌ワクチン	Viventia Biotech 社 オンタリオ州トロント	悪性黒色腫
抗リンフォトキシン ベータ受容体 MAb	Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	固形腫瘍
抗 PEM MAb	Somanta Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州アーバイン	癌
抗 Tac (Fv) - PE38 イムノトキシン	米国国立癌研究所 メリーランド州ベセスダ	白血病、リンパ腫

10

20

30

40

Avastin (商標) ペバシズマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ	再発転移性結腸直腸癌 第一選択の転移性乳癌、第一選択の非扁平上皮 NSCLC 癌
AVE 9633 マイタンシン-ロード (loaded) 抗 CD33 MAb	sanofi aventis 社 ニュージャージー州ブリッジウォーター	AML
バビツキシマブ	Peregrine Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州タスティン	固形腫瘍 (感染症も参照)
CAT 3888	Cambridge Antibody Technology 社	ヘアリー細胞白血病
キメラ MAb	米国国立癌研究所	神経芽腫
CNT0 328	Centocor 社	腎癌
Cotara (商品名)	Peregrine Pharmaceuticals 社	脳腫瘍
ビバツズマブ	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 社 コネチカット州リッジフィールド	癌
CP-751、871 CS 1008	Pfizer 社 Daiichi Sankyo Sankyo Sankyo Pharma Development 社 ニュージャージー州パーシッパニー	多発性骨髄腫癌
BrevaRex (商品名)	ViRexx 社	乳癌、複数
抗体ベースの免疫治療	アルバータ州エドモントン	骨髄腫
デノスマブ	Amgen 社	乳癌又は前立腺癌のホルモンアブレーション治療により誘発された骨量減少、骨転移のない生存延長 (自己免疫、その他も参照) 乳癌における骨転移
エクロメキシマブ (ecromeximab)	Kyowa Hakko USA 社	悪性黒色腫
EMD 273063	EMD Lexigen 社	固形腫瘍 悪性黒色腫、神経芽腫、SCLC
Erbixut (商品名)	Bristol Myers Squibb 社	頭/頸部癌、第一選択の膵臓 (pancreatic) 癌、第一選択の NSCLC 癌、第二選択の NSCLC 癌、第一選択の結腸直腸癌、第二選択の結腸直腸癌
GMK	Progenies Pharmaceuticals 社	高リスク患者における原発性 (primacy) 黒色腫除去手術後の再発予防
Campath (商標) アレムツズマブ	米国国立癌研究所 メリーランド州ベセスダ Berlex Laboratories 社 ニュージャージー州モントビル	白血病、リンパ腫
Herceptin (商標) トラスツズマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ	初期ステージ HER2 陽性乳癌 第一選択の転移性 HER2 陽性乳癌 Taxotere (商標) との組み合わせ
HGS-ETR1	Human Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	血液系腫瘍及び固形腫瘍
HGS ETR2 (マバツムマブ)	Human Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	血液系腫瘍及び固形腫瘍
HGS-TR2J	Human Genome Sciences 社 メリーランド州ロックビル	進行性固形腫瘍
HuC242-DM4	ImmunoGen 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	結腸直腸癌、消化管癌、NSCLC 癌、膀胱癌
HuMax-CD4 (ザノリムマブ)	Genmab 社 ニュージャージー州プリンストン Serono 社 マサチューセッツ州ロックランド	皮膚 T 細胞性リンパ腫 非皮膚 T 細胞性リンパ腫
HuMax CD20 (オファツムマブ)	Genmab 社 ニュージャージー州プリンストン	CLL、非ホジキンリンパ腫 (自己免疫も参照)
HuMax-EGFr	Genmab 社 ニュージャージー州プリンストン	頭頸部癌

10

20

30

40

huN901-DM1	ImmunoGen 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	SCLC 多発性骨髄腫
イピリマブ (MDX)	Bristol-Myers Squibb 社 Medarex 社、プリンストン	黒色腫の単剤療法 白血病、リンパ腫、卵巣癌、前立腺癌、腎細胞癌 黒色腫 (MCX-010 +/- DTIC) 第二選択の転移性黒色腫 (MDX-010 ジソモチド (disomotide) / オーバーモチド (overmotide) MDX-1379)
M195-ピスマス	Actinium 社	AML
213 コンジュゲート	Pharmaceuticals 社 ニュージャージー州フローラムパーク	
M200 (ボロキシマブ (volocixirab))	PDL BioPharma 社 カリフォルニア州フリーモント Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	進行性固形腫瘍
MAb HeFi-1	米国国立癌研究所 メリーランド州ベセスダ	リンパ腫、非ホジキンリンパ腫
MDX-060 (イラツマブ)	Medarex 社 ニュージャージー州プリンストン	ホジキン病、未分化大細胞リンパ腫
MDX-070	Medarex 社 ニュージャージー州プリンストン	前立腺癌
MDX-214	Medarex 社 ニュージャージー州プリンストン	ECFR 発現性癌
MEDI-507 シブリズマブ MEDI-522	MedImmune 社 メリーランド州ゲイザースバーグ MedImmune 社 メリーランド州ゲイザースバーグ 米国国立癌研究所 メリーランド州ベセスダ MedImmune 社 メリーランド州ゲイザースバーグ	T細胞性リンパ腫感染 黒色腫、前立腺癌 固形腫瘍
MORAb 003	Morphotek 社 ペンシルバニア州エクストン	卵巣癌
MORAb 009	Morphotek 社 ペンシルバニア州エクストン	メソテリン発現性腫瘍
ノイラジアブ (neuradiab)	Bradmer Pharmaceuticals 社 ケンタッキー州ルイビル	膠芽細胞腫
ニモツズマブ (オーファンドラッグ) オクレリズマブ (二次抗 CD20) (R1594)	YM Biosciences 社 オンタリオ州ミシサーガ Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ Roche 社 ニュージャージー州ナットリー	転移性膀胱癌、NSCLC 血液悪性疾患 (自己免疫も参照)
Omnitarg (商品名) ペルツズマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ	卵巣癌
OvaRex (商標) オレゴボマブ	ViRexx MAb アルバータ州エドモントン	卵巣癌
PAM 4	Merck 社 ニュージャージー州ホワイトハウステーション	膀胱癌
パニツムマブ (riluMAb EGFr)	Abgenix 社	結腸直腸癌
Proleukin (商標) PSMA	Chiron 社 カリフォルニア州エメリービル Progenics Pharmaceuticals 社 ニューヨーク州タリータウン	非ホジキンリンパ腫 前立腺癌

10

20

30

40



R1550 RadioTheraCIM	Roche 社 ニュージャージー州ナットリー YM YM BioSciences 社 オンタリオ州ミシサーガ	転移性乳癌 神経膠腫
RAV 12	Raven Biotechnologies 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ	癌
Renarex (商標) G250	Wilex Miulich 社 ドイツ	腎癌
Rituxan (商標) リツキシマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフランシスコ Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	緩慢性非ホジキンリンパ腫導入療法 (自己免疫も参照) 再発性又は難治性 CLL
SGN30 (オーファンドラッグ)	Seattle Genetics 社 ワシントン州ボセル	皮膚未分化大細胞 MAb リンパ腫、全身性未分化大細胞リンパ腫、ホジキン病
SGN-33 (リンツズマブ) SGN-40	Seattle Genetics 社 ワシントン州ボセル Seattle Genetics 社 ワシントン州ボセル	AML、骨髄異形成症候群 CLL 多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫
シブロツルツナブ (sibroturtunab)	Life Science Pharmaceuticals 社 コネチカット州グリニッジ	結腸直腸癌、頭頸部の癌、肺癌
Tarvacin (商品名) バビツキシマブ	Peregrine Pharmaceuticals 社 カリフォルニア州タスティン	固形腫瘍 (感染も参照)
チシリムマブ	Pfizer 社 ニューヨーク州ニューヨーク	転移性黒色腫 前立腺癌 チシリムマブ
TNX-650 Zevalin (商品名) イブリツモマブ チウキセタン	Tanox 社 テキサス州ヒューストン 米国国立癌研究所 ベセスダ Biogen 社	ホジキン病 白血病、リンパ腫 非ホジキンリンパ腫
循環器疾患		
MLN 1202	Millennium Pharmaceuticals 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	アテローム硬化症 (自己免疫も参照)
ペキセリズマブ	Alexion Pharmaceuticals 社 コネチカット州チェシャイアー Procter & Gamble Pharmaceuticals 社 オハイオ州メーソン	急性心筋梗塞、心肺バイパス
糖尿病及び関連症状		
抗 CD3 MAb	MacroGenics 社 メリーランド州ロックビル	1 型糖尿病
OKT3-ガンマー 1	Johnson & Johnson 社 Pharmaceutical Research & Development 社	1 型糖尿病
TRX 4 (抗 CD3)	TolerRx 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	1 型糖尿病
消化器疾患		
Remicade (商品名) インフリキシマブ	Gentocor 社	クローン病
ABT 874	Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク	クローン病 (自己免疫も参照)
CN' I' O 1275	Gentocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム	クローン病 (Crohn' s disease) フェーズ II (自己免疫 (autoimmunurle)、皮膚も参照) (610) 651-6000
Humira (商標) アダリムマブ MDX-066 (CDA-1)	Abbott Laboratories 社 イリノイ州アボットパーク Medarex 社 ニュージャージー州プリンストン	クローン病フェーズ III (自己免疫、皮膚も参照) (847) 9361189 クロストリジウム・ディフィシレ病

10

20

30

40

MDX-1100	Millennium Pharmaceuticals 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	潰瘍性大腸炎
Nuvion (商標) ビジリズマブ	PDT, BioPharma 社 カリフォルニア州フリーモント	静脈内 (I.V.) ステロイド難治性 潰瘍性大腸炎 クローン病
Tysarbi (商標) ナタリズマブ	Biogen Idec 社 マサチューセッツ州ケンブリッジ	クローン病
眼の症状		
ゴリムマブ	Centocor 社 ペンシルバニア州ホーシャム	ブドウ膜炎 (自己免疫も参照)
遺伝的疾患		
Soliris (商品名) エクリズマブ (オーファンドラ ッグ)	Alexion Pharmaceuticals 社 コネチカット州チェシャイアー	発作性夜間血色素尿症 (PNH)
神経学的疾患		
RN624	Rinat Neuroscience 社 カリフォルニア州サウスサンフラン シスコ	変形性関節症痛
RN1219	Rinat Neuroscience 社 カリフォルニア州サウスサンフラン シスコ	アルツハイマー病
呼吸器疾患		
ABN 912	Novartis Pharmaceuticals 社 ニュージャージー州イーストハノ ーバー	喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
ABX-IL8	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	COPD
AMG 317	Amgen 社 カリフォルニア州サウザンドオー クス	喘息
ダクリズマブ (抗 CD25 MAb)	Protein Design Labs 社 カリフォルニア州フリーモント Roche 社 ニュージャージー州ナットリー	喘息 (自己免疫も参照)
MEDI-528 抗 TL-9 MAb	MedImmune 社 メリーランド州ゲイザースバーグ	喘息
メボリズマブ (抗 TL5 MAb)	GlaxoSmithKline 社 ペンシルベニア州フィラデルフィ ア Rsch 社 ノースカロライナ州トライアング ルパーク	喘息及び鼻ポリープ症 (その他も 参照)
TNX-832	Tanox 社 テキサス州ヒューストン	呼吸器疾患
Xolair (商標) オマリズマブ	Genentech 社 カリフォルニア州サウスサンフラン シスコ Novartis Pharmaceuticals 社	小児喘息 (その他も参照)
皮膚疾患		
Raptiva (商標) エファリズマブ CNT01275	Genentech 社 XOMA 社 Centocor 社	慢性の中等度から重度のブラー ク乾癬 乾癬 自己免疫、消化器も参照)
Humira (商標) アダリムマブ	Abbott Laboratories 社	乾癬 自己免疫、消化器も参照)
TRX 4	TolerRx 社	乾癬 (糖尿病も参照)
移植		

10

20

30

40

ORTHOCLONE OKT (商標) 3 ムロモノブー CD3	Ortho Biotech 社	急性腎臓移植拒絶反応、心臓及び 肝臓移植拒絶反応の逆転
Simulect (商標) バシリキシマブ	Novartis Pharmaceuticals 社	腎臓移植拒絶反応の防止
Zenapax (商標) ダクリズマブ OKT3ーガンマー1	Roche 社 Protein Design Labs 社 Johnson & Johnson 社	急性腎臓移植拒絶反応の予防 腎臓移植拒絶反応 (自己免疫、糖尿病も参照)
その他		
NeutroSpec (商品名) テクネチウム 99m Tc ファノレソマブ	Palatin Technologies 社	虫垂炎の診断
CR 0002	CuraGen 社	腎炎
デノスマブ (AMG 162)	Amgen 社	閉経後骨粗しょう症、自己免疫及 び癌も参照
メボリズマブ (anti-IL5 MAb)	GlaxoSmithKline 社	過好酸球増加症候群、好酸球性食 道炎(呼吸器も参照)
Xolair (商標) オマリズマブ	Genentech 社 Tanox 社	ピーナッツアレルギー(呼吸器も 参照)

10

20

30

40

50

foams

$\alpha$

10

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18TH ED., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)

tissue permeation enhancer

REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES

20

30

— — —

40

$\alpha$

$\alpha$

disposed

50

$\alpha$

$\alpha$

[illegible]

$\alpha$

[illegible]

10

20

30

40

50



pre- developed  
 secondary response failure  
 catastrophi c  
 al l clear

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50













[illegible]

$\alpha - \frac{1}{\alpha} = \frac{\alpha^2 - 1}{\alpha}$

[illegible]

### 架橋アッセイ対SE-HPLCアッセイにおける強い陽性及び陰性からの患者血清中の相対的HACAレベルの相関

	架橋アッセイ	HPLCシフト アッセイ	相関
陽性	8 2	8 1	9 9 %
陰性	1 2	1 2	1 0 0 %

□ □ □ □

架橋アッセイ（カットオフ1.69  $\mu\text{g/mL}$ ）及びHPLCシフトアッセイ（カットオフ0.19、結合IFXとフリーIFXとの比）を用いたHACAの血清レベルについての患者試料分析

	患者 (n)	HACA陽性		架橋アッセイ	
		架橋アッセイ	HPLCアッセイ	誤陰性	誤陽性
健常対照	50	N/A	0	N/A	N/A
IFX治療された患者	117	24 (20.5%)	33 (28.2%)	9 (高IFX)	9

誤陰性の結果は、HACA決定における架橋アッセイを妨げる高レベルのIFXを含有する患者血清によって生じるが、SE-HPLCアッセイは影響を受けない。誤陽性の結果は、架橋アッセイを妨げることがある高レベルの非特異的な干渉物質を含有する患者血清によって生じる。

□ □ □ □ □ □

$\alpha$

11

$\alpha$



40

50





10

20


30

40

50

[illegible]

Bendtzen et al., Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  antibodies. Scand. J. Gastroenterol., 44(7):774-81 (2009); Afif et al., Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J. Gastroenterol., 105(5):1133-9 (2010) □ □

[illegible]

□ □ □ □ □ □

[illegible]

□ □ □ □ □ □

A diagram showing two identical rectangular blocks placed side-by-side on a horizontal surface. The surface is represented by a solid horizontal line. Each block is a rectangle with a small semi-circular indentation at its base, suggesting a contact point or a specific material property. The blocks are oriented vertically, with their longer sides parallel to the surface.

$\alpha$

□ □ □ □ □

11

[illegible]

□ □ □ □ □ □

0  
 0  
 0  
 - 0  
 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 al dehyde- f i xabl e 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 - 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 Invi t  
 rogen 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

□ □ □ □ □ □

$\alpha$

□ □ □ □ □ □

$\alpha$

□ □ □ □ □

モビリティシフトアッセイによって測定された患者血清中のADA及びADLレベル

	被験者 (n)	性別 (男性/女性)	年齢 (歳) (平均値)	ADA陽性	ADLレベル ( $\mu\text{g/mL}$ )
健常対照	100	38/62	18~62 (37.1)	0	0.76 $\pm$ 1.00
ADL治療 された IBD患者	114	51/63	20~69 (39.9)	5 (4.3%)	10.80 $\pm$ 17.80

モビリティシフトアッセイによって測定された患者血清中のADA及びADLのレベル

	被験者 (n)	性別 (男性/女性)	年齢 (平均値)	ADLレベル ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ADA陽性
健常対照	100	38/62	18~62 (37.1)	0.76 $\pm$ 1.00	0
ADL治療 された IBD患者	114	51/63	20~69 (39.9)	10.80 $\pm$ 17.80	0~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ADL: 42のうち4(9.52%)

[illegible]

50

$\alpha$

a priori

[illegible]

$\mu$

[illegible][illegible]

10

20

30

40

50







10

20

30

40

50





$\alpha$

[illegible]

$\alpha$

$\alpha$

[illegible]
$$\frac{\partial}{\partial \alpha} \left( \frac{1}{\alpha} \right) = -\frac{1}{\alpha^2}$$

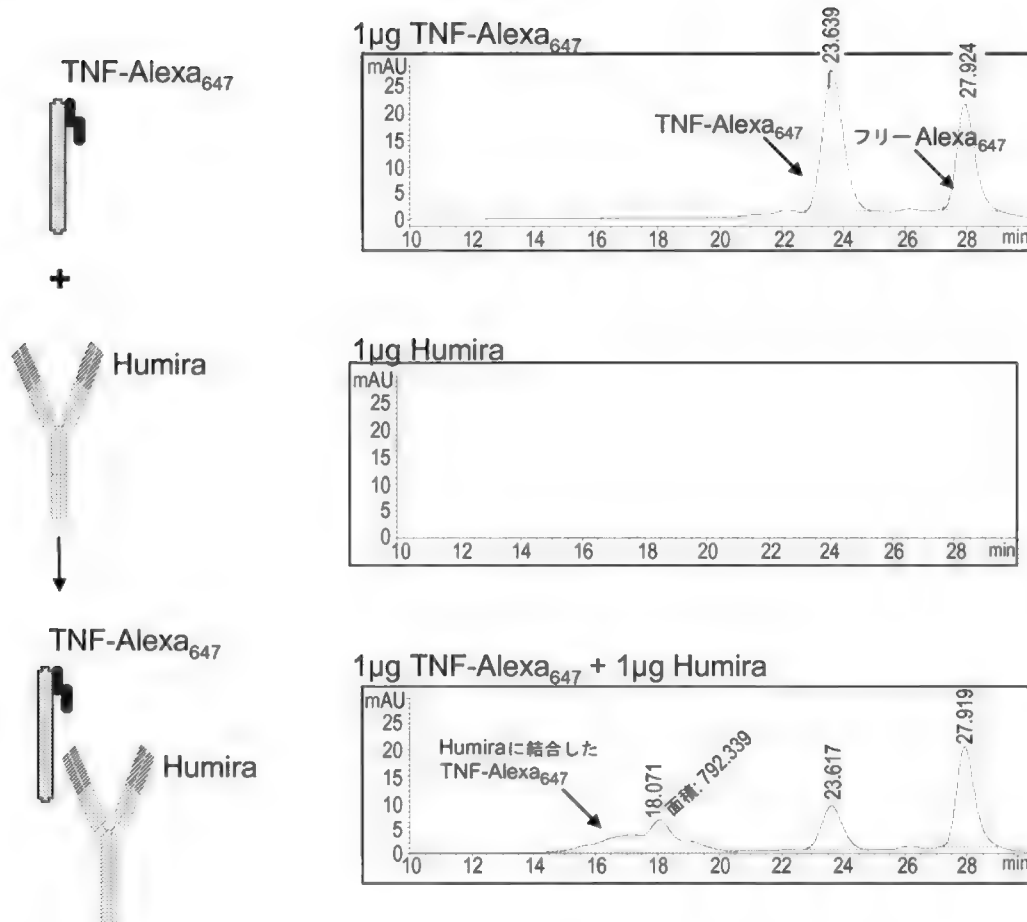
50

$\alpha$

50

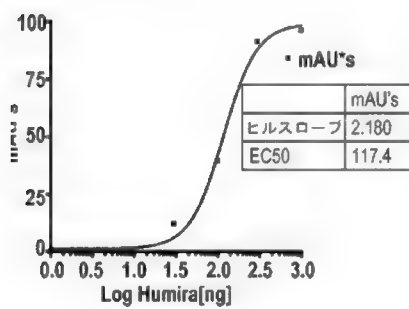


□ □ □ □

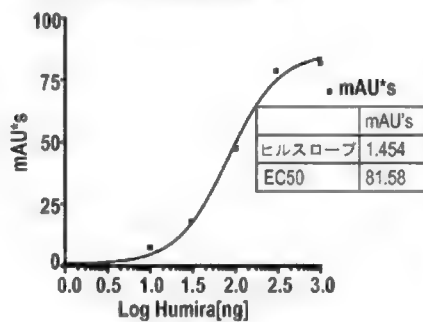


□ □ □ □

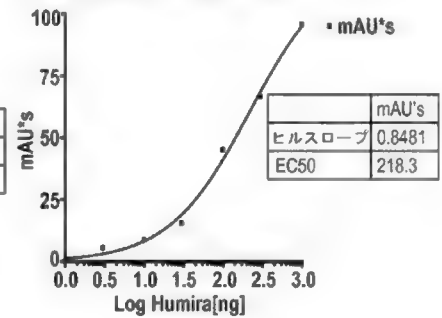
A

TNF-Alexa<sub>647</sub>へのHumira結合の用量反応曲線

B

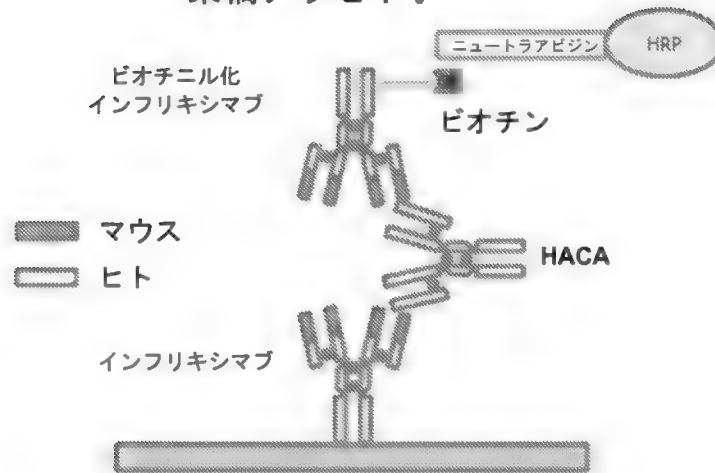
1% 正常ヒト血清中 TNF-Alexa<sub>647</sub>へのHumira結合の用量反応曲線

C

1% プールRA+患者血清中 TNF-Alexa<sub>647</sub>へのHumira結合の用量反応曲線

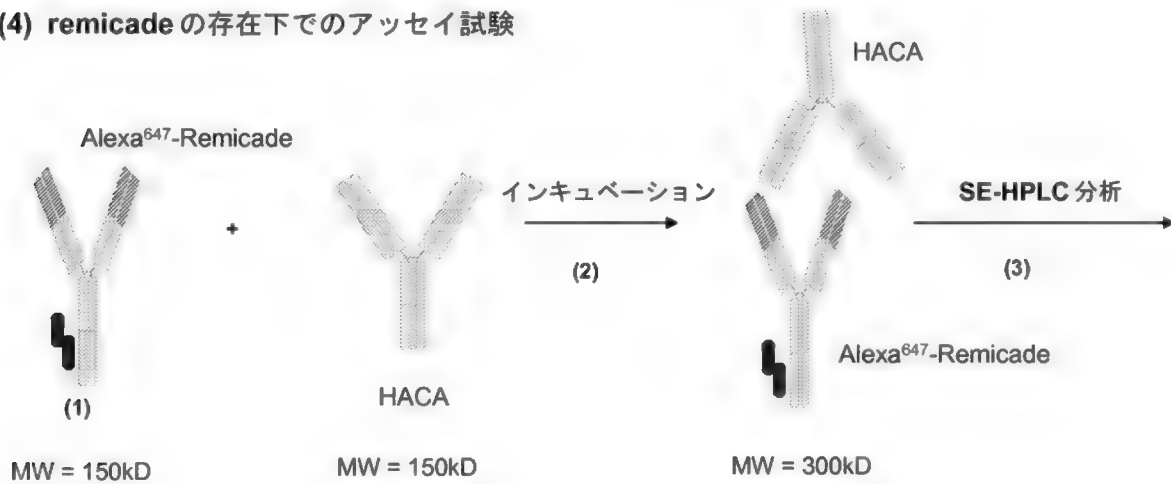
□ □ □ □

## 架橋アッセイ：



□ □ □ □

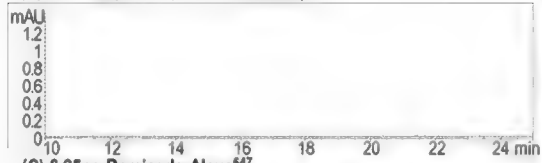
- (1) Alexa<sup>647</sup> 標識された Remicade の調製
- (2) 患者血清 (HACA) とのインキュベーションにより複合体形成
- (3) SE-HPLC による複合体の定量化
- (4) remicade の存在下でのアッセイ試験



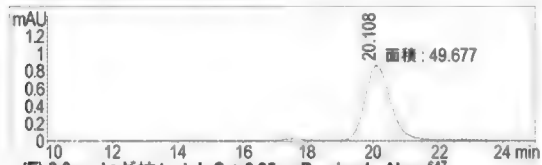
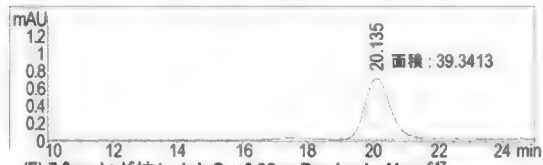
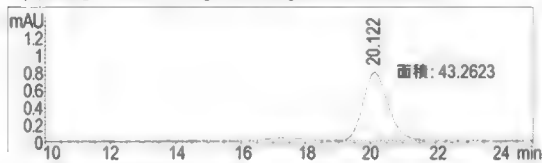
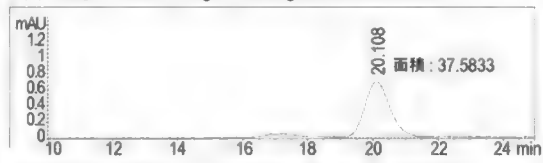
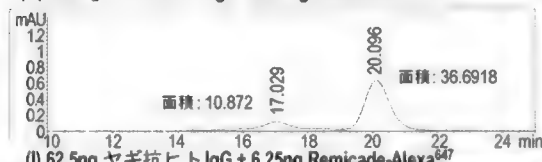
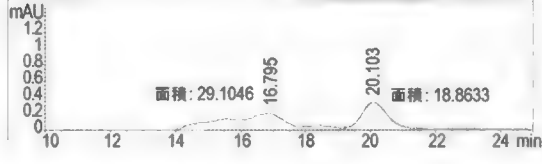
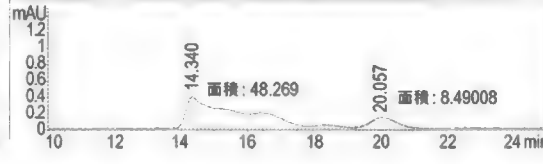


□ □ □ □

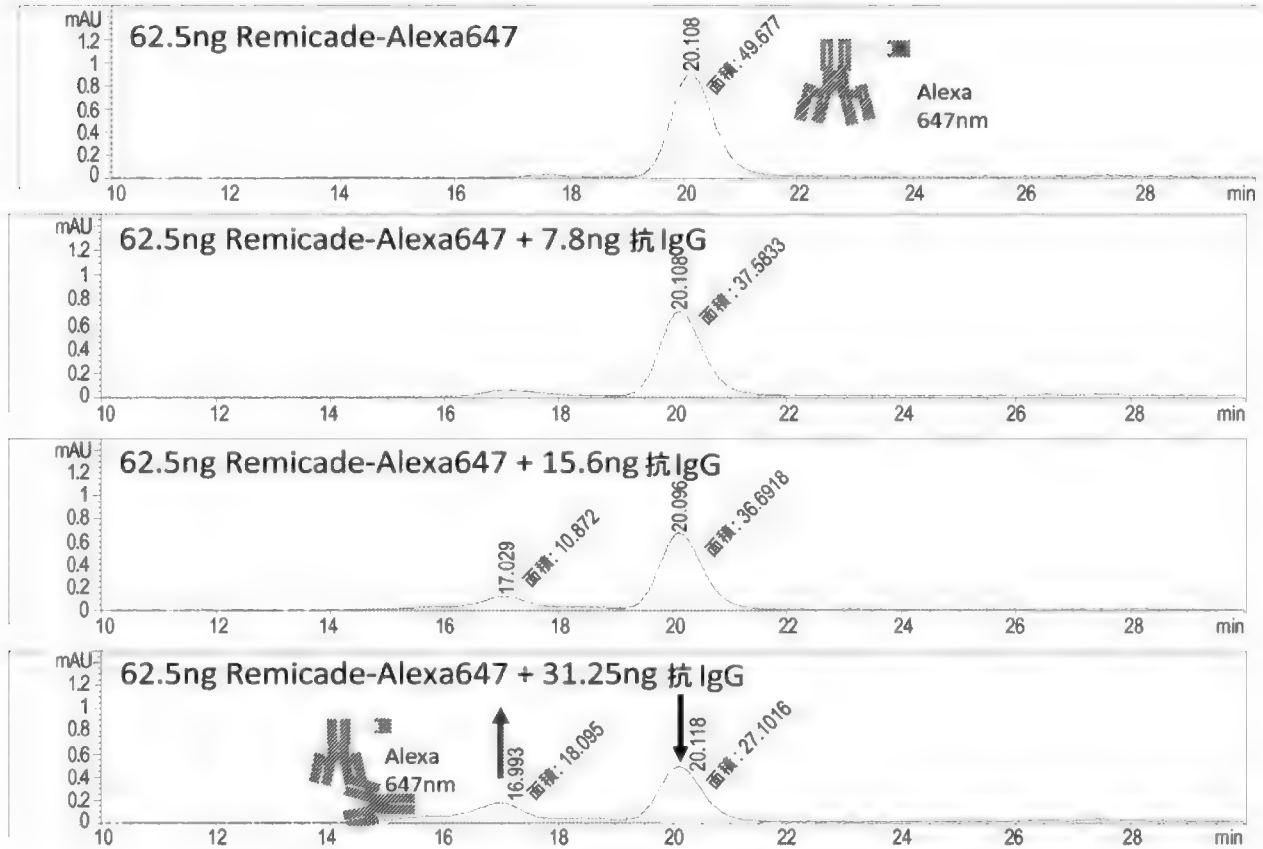
(A) 1X PBS, pH 7.4 (ブランク溶出)



(B) 125ng ヤギ抗ヒトIgG

(C) 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(D) 1.9ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(E) 3.9ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(F) 7.8ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(G) 15.6ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(H) 31.2ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(I) 62.5ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>(J) 125ng ヤギ抗ヒトIgG + 6.25ng Remicade-Alexa<sup>647</sup>

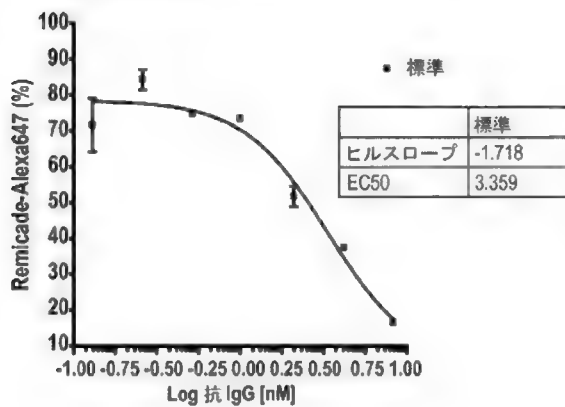
□ □ □ □



□ □ □ □

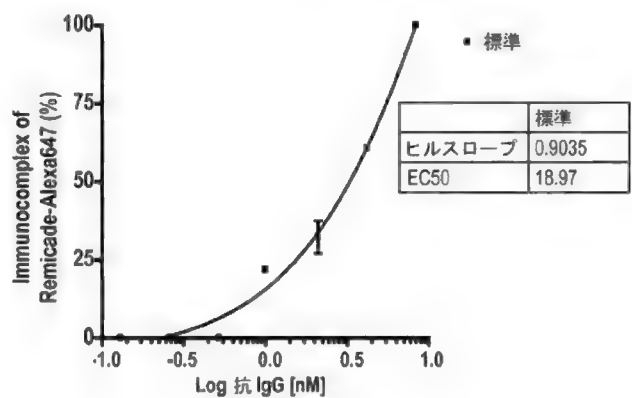
A.

種々の濃度の抗ヒトIgG抗体との  
インキュベーション後に残るRemicade-Alexa647  
の用量反応曲線

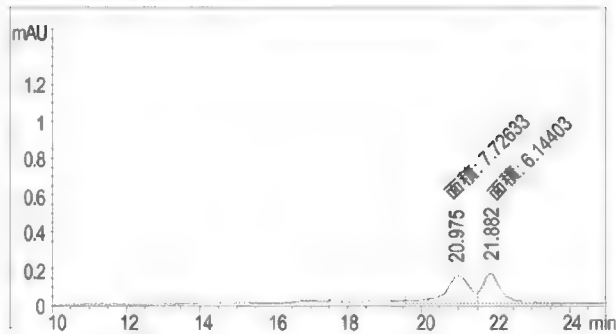
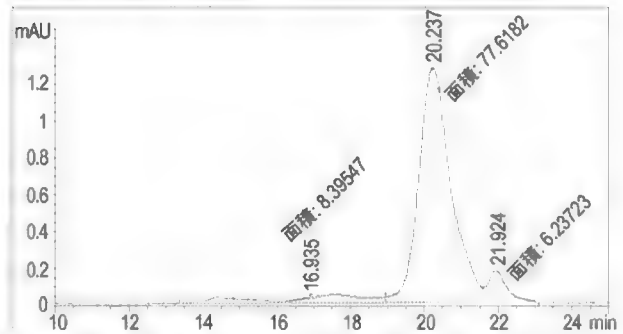
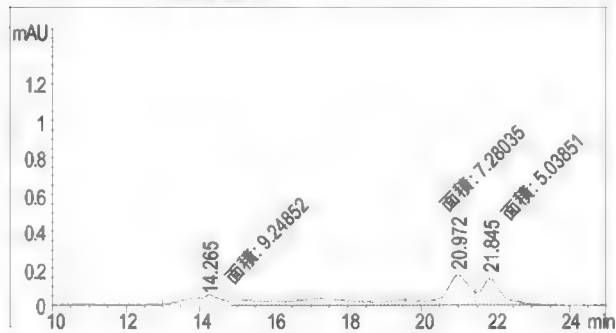
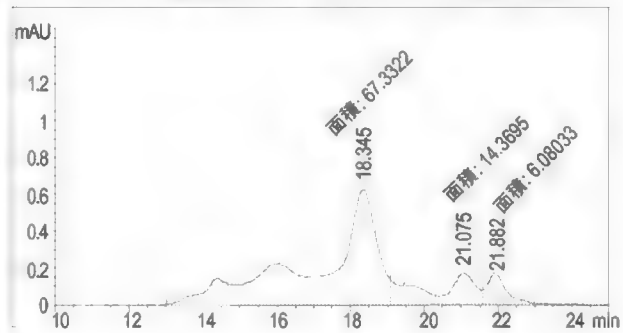


B.

種々の濃度の抗ヒトIgGの存在下での  
Remicade-Alexa647 複合体の用量反応




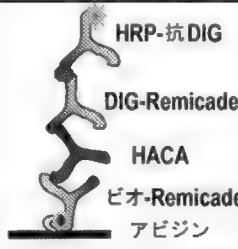
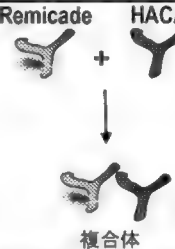
□ □ □ □

**A. 4% 正常ヒト血清****B. 4% 正常ヒト血清 + 4.2nM Remicade-Alexa****C. 4% プール患者血清****D. 4% プール患者血清 + 4.2nM Remicade-Alexa**

□ □ □ □

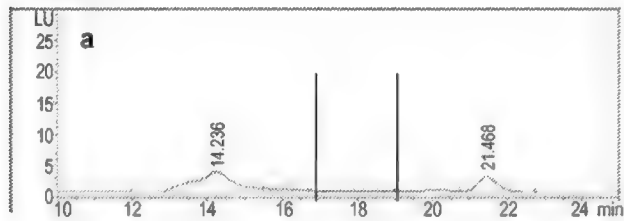
登録 #	架橋 ELISA		モビリティシフトアッセイ (4% 血清)		
	定量結果	定性結果	HACAシフトアッセイ	HACA 面積 / Remicade-647 面積	Remicade (nM)
SK07010477	22.26	陽性	陽性	0.78	3.33
SK07060083	1.41	陰性	陰性	0.1	4.06
SK07070083	1.41	陰性	陰性	0.1	8.81
SK07070305	1.41	陰性	陽性	0.46	7.34
SK07070595	1.41	陰性	陽性	0.25	8.35
SK07071213	2.48	陽性	陽性	0.16	5.30
SK07081127	22.07	陽性	陽性	0.28	3.00
SK07110035	1.41	陰性	陽性	0.18	>66.7
SK07141447	2.62	陽性	陽性	0.42	2.43
SK07171059	10.11	陽性	陽性	18.02	2.59
SK07171095	10.03	陽性	陽性	0.24	2.24
SK07210210	9.26	陽性	陽性	0.8	<0.67
SK07231216	25.58	陽性	陽性	完全なシフト	1.34
SK07310149	2.74	陽性	陽性	0.21	<0.67
SK08040168	22.21	陽性	陽性	完全なシフト	<0.67
SK08051035	9.72	陽性	陽性	8.7	1.89
SK08070307	2.49	陽性	陽性	0.23	3.14
SK08120222	9.2	陽性	陽性	0.25	<0.67
SK08260093	23.15	陽性	陽性	0.48	1.04
SK08260783	2.67	陽性	陽性	0.25	3.30
62.5ng Remicade - 647				0.12	
100ng TNF - 647					<0.67

□ □ □ □ □

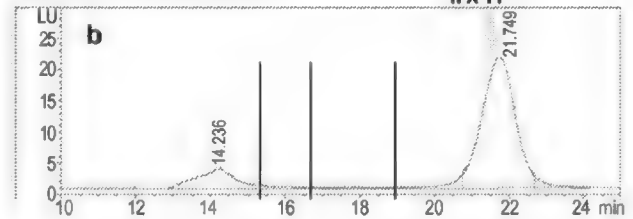
	架橋 HACA アッセイ	ビオチン及び DIG をベースとしたホモジニアス架橋 ELISA	本発明の HACA アッセイ
アッセイフォーマット			
非特異的バックグラウンド干渉	高	高	低
感度	低	中	高
偽陽性及び偽陰性の可能性	高	高	低
IgG4 HACA 検出	なし	なし	あり
Ig イソタイプ 検出	なし	なし	あり
試料中薬剤の許容度	不充分	不充分	充分

□ □ □ □ □

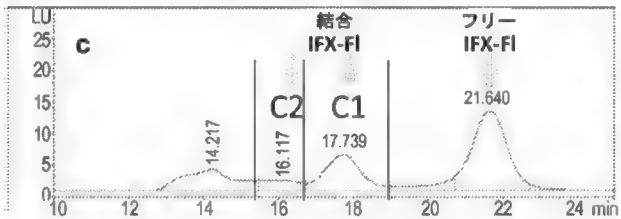
4% NHS



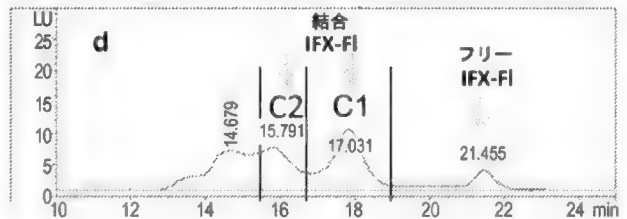
4% NHS + 37.5ng IFX-FI



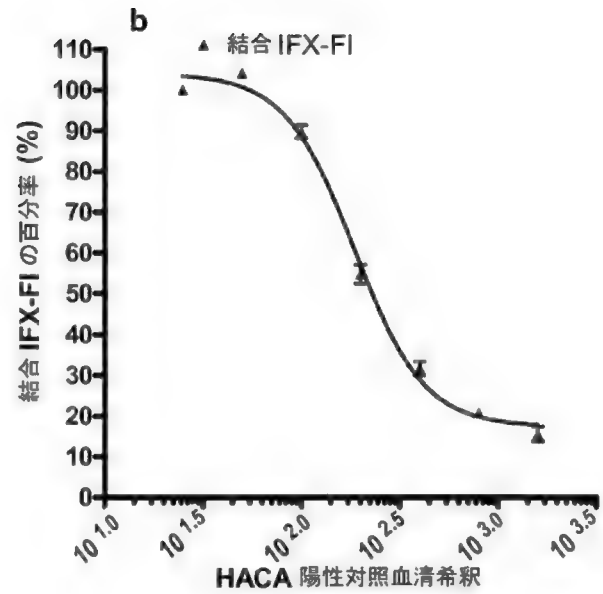
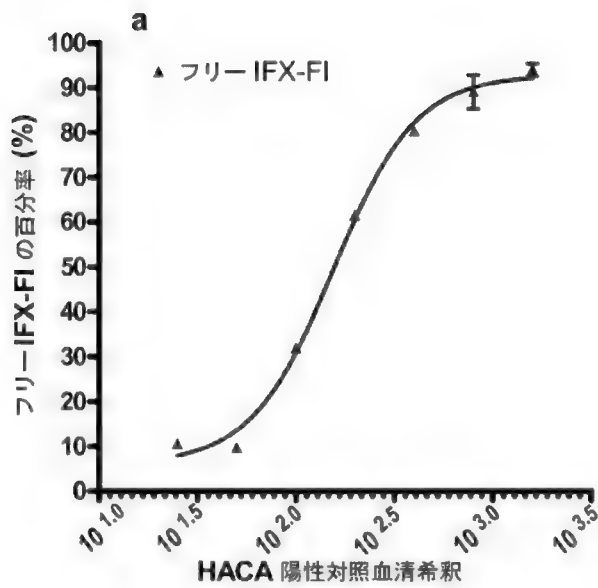
0.5% HPS + 3.5% NHS + 37.5ng IFX-FI



2% HPS + 2% NHS + 37.5ng IFX-FI

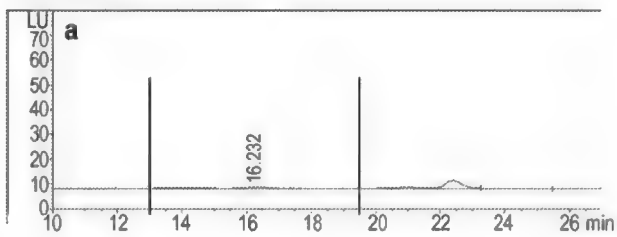
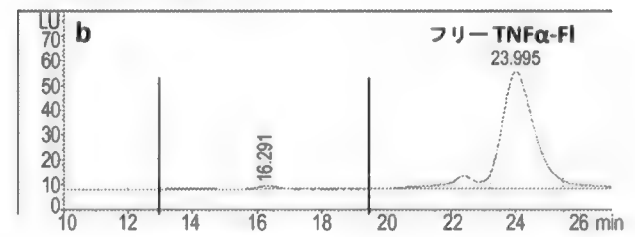
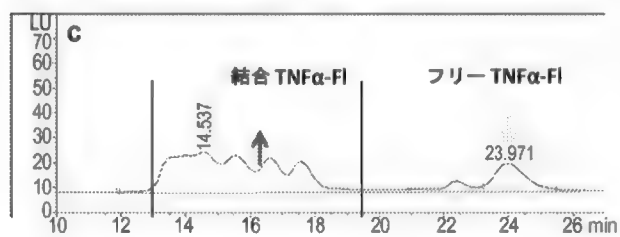
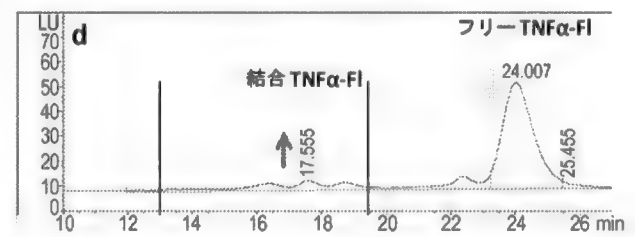


□ □ □ □ □

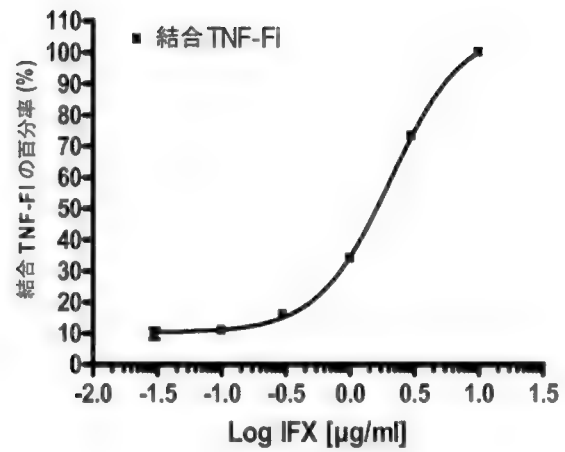
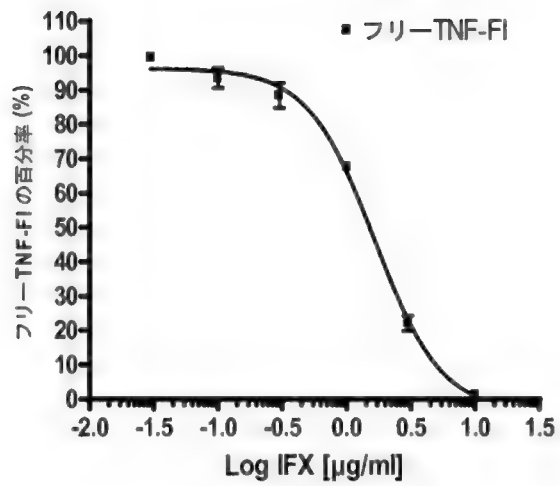


□ □ □ □ □

4% NHS

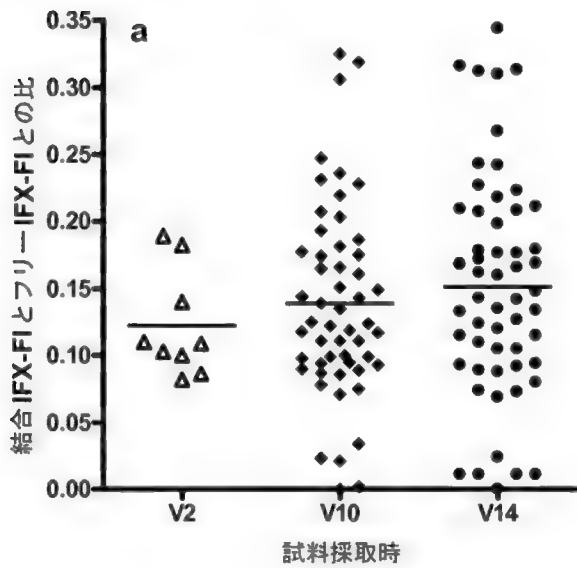
4% NHS + 100ng TNF $\alpha$ -FI300ng IFX + 4% NHS + 100ng TNF $\alpha$ -FI30ng IFX + 4% NHS + 100ng TNF $\alpha$ -FI

□ □ □ □ □

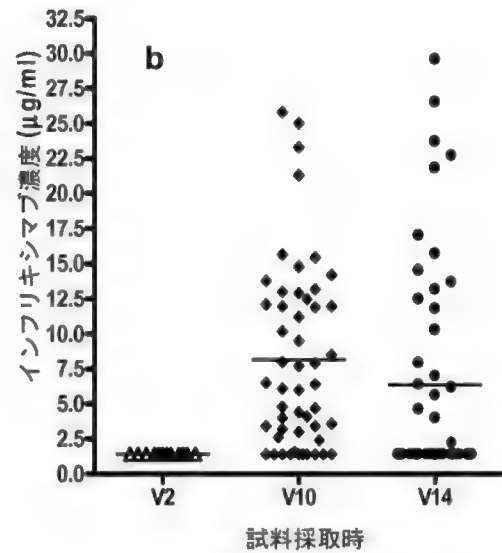


□ □ □ □ □

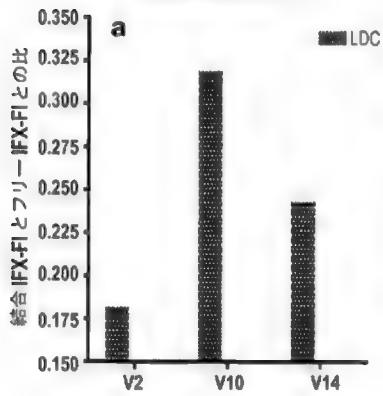
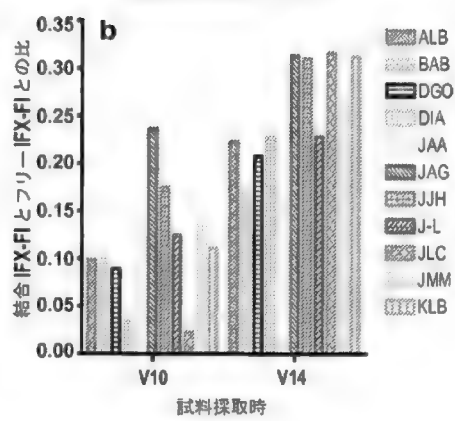
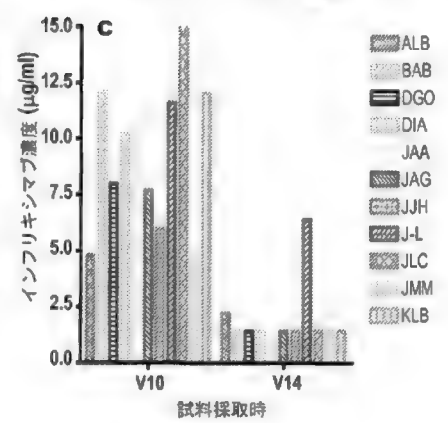
IFX 治療された患者の血清中の  
相対的 HACA レベル



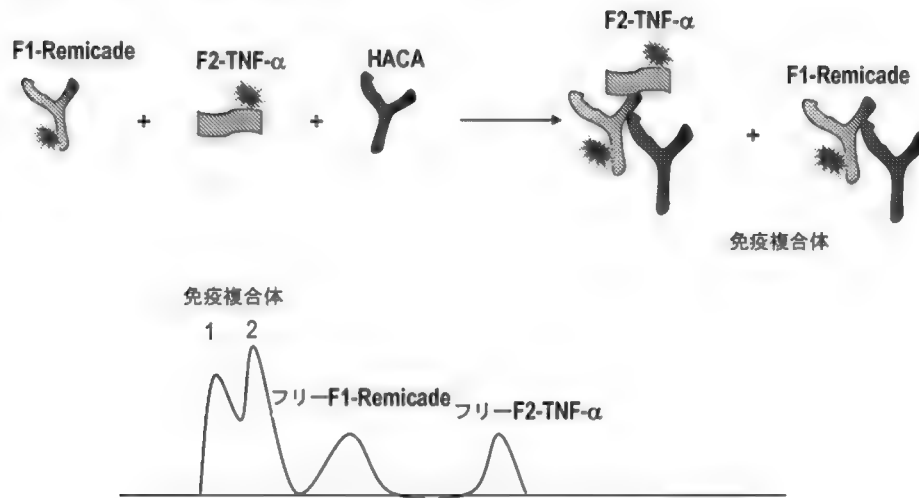
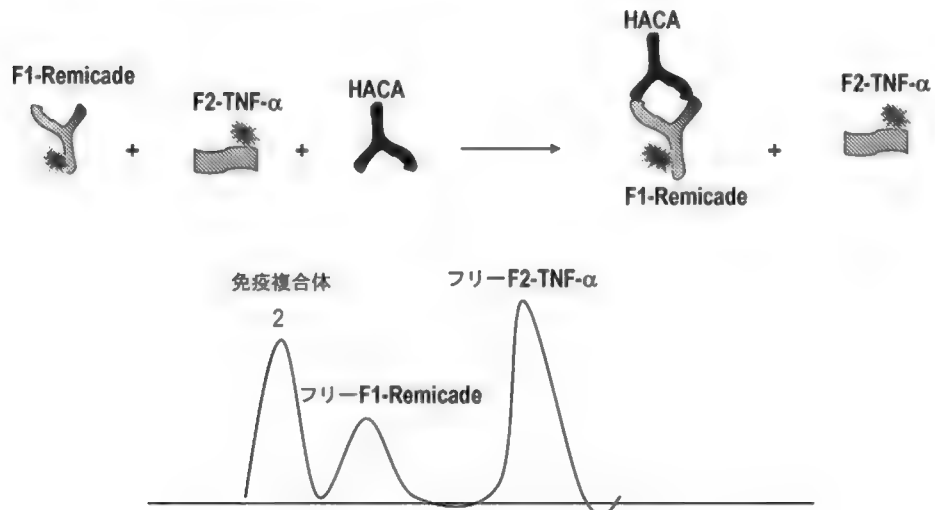
IFX 治療された患者の血清中の  
IFX レベル



□ □ □ □ □

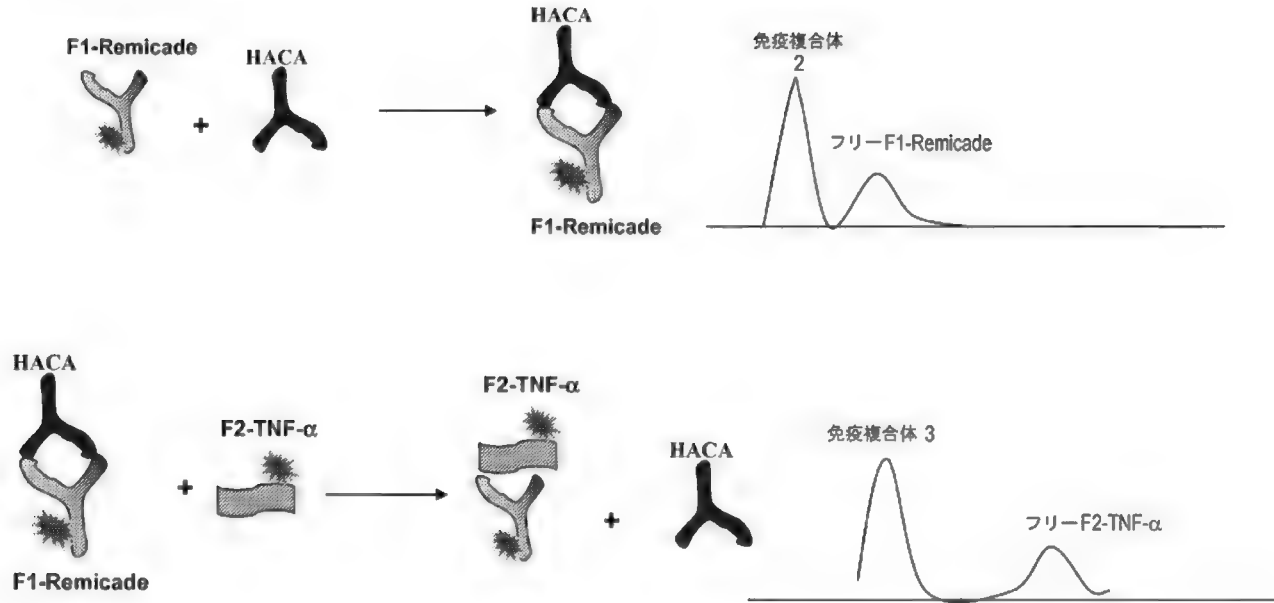
IFX 治療過程の間の 1 人の患者血清中の  
相対的 HACA レベルIFX 治療後の 11 人の患者血清中の  
相対的 HACA レベルIFX 治療後の 11 人の個別患者血清中の  
インフリキシマブ濃度

□ □ □ □ □

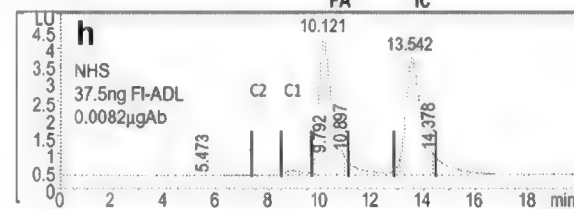
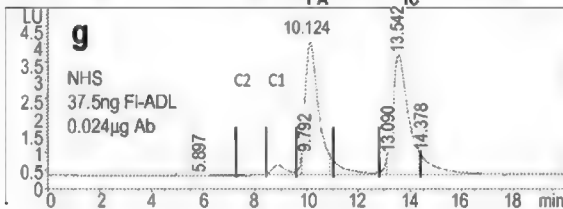
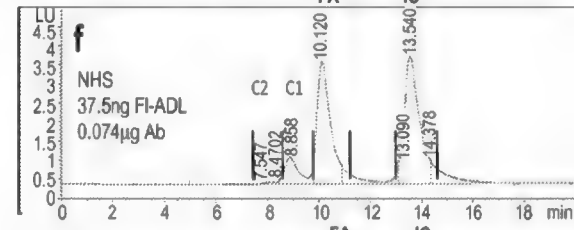
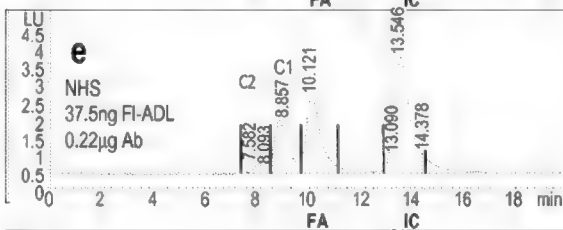
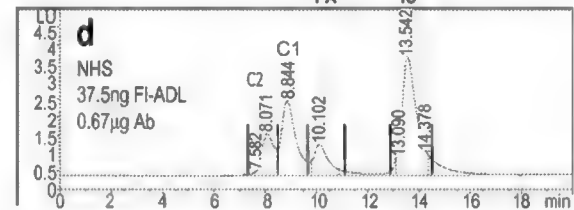
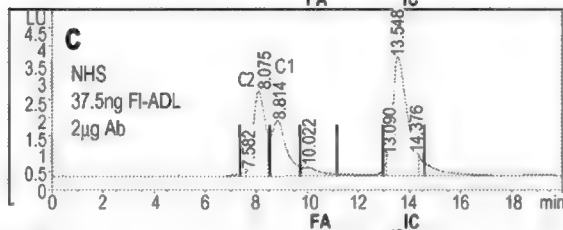
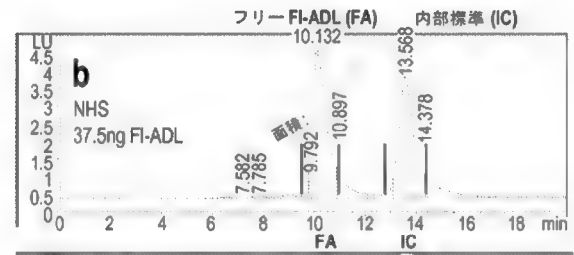
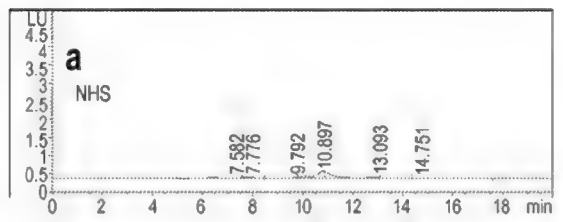
**A. 非中和性 HACA アッセイ****B. 中和性 HACA アッセイ**



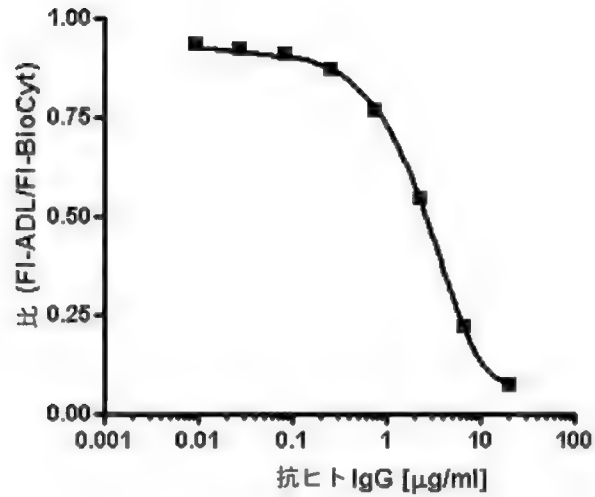
□ □ □ □ □



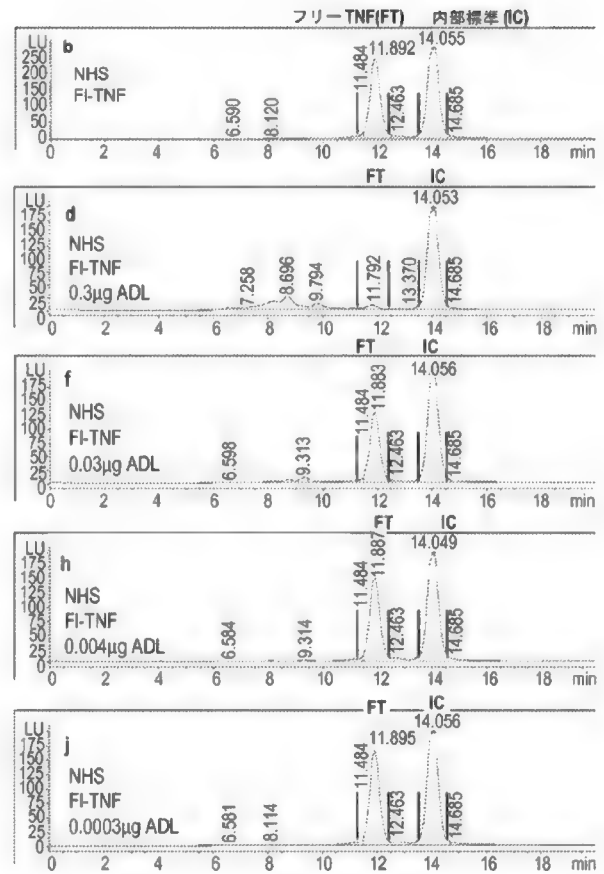
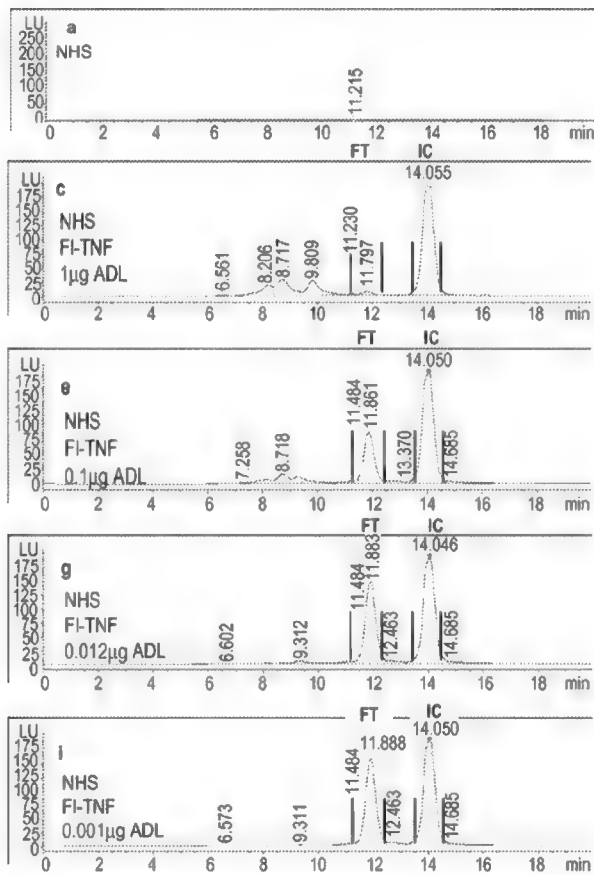
□ □ □ □ □



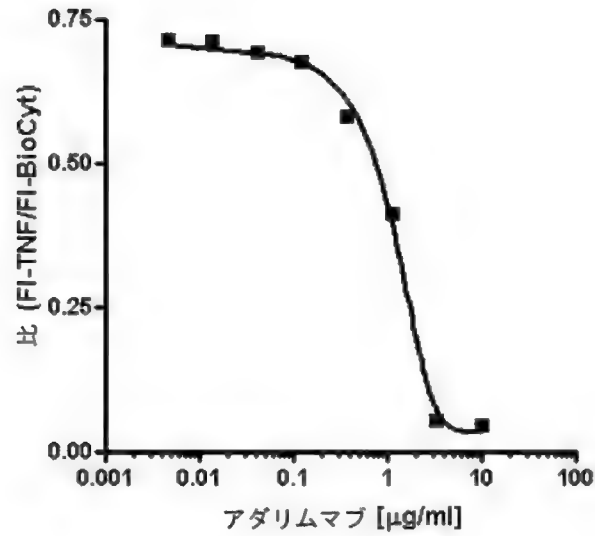
□ □ □ □ □



□ □ □ □ □

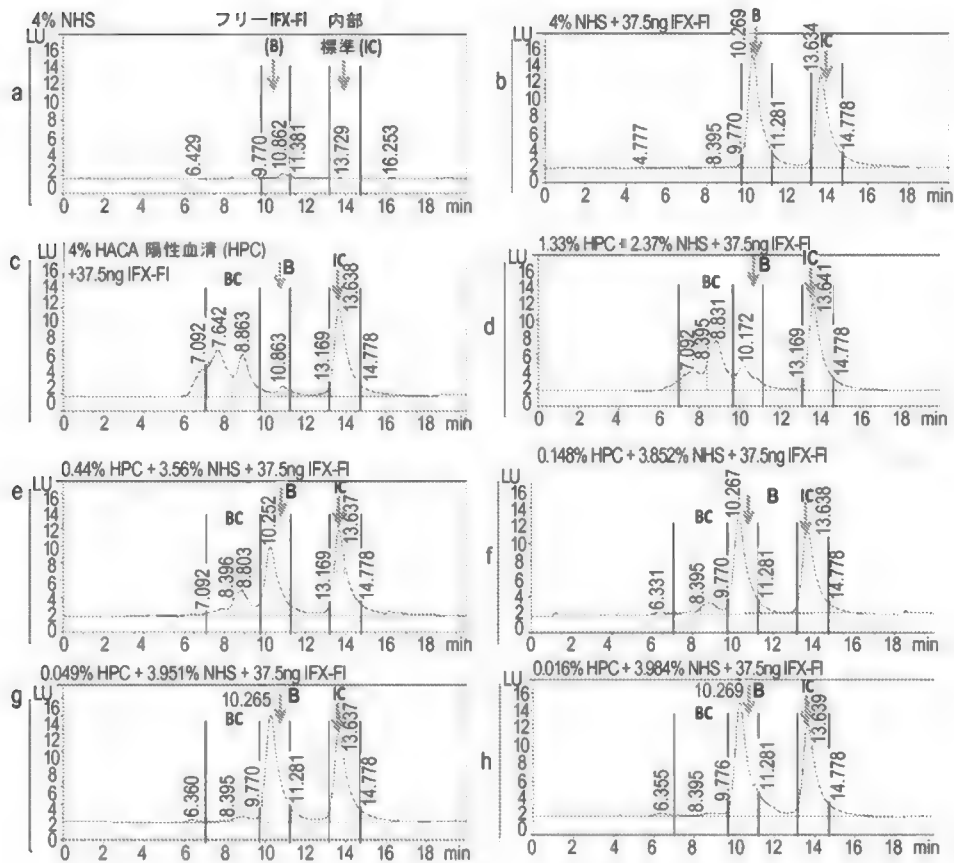


□ □ □ □ □

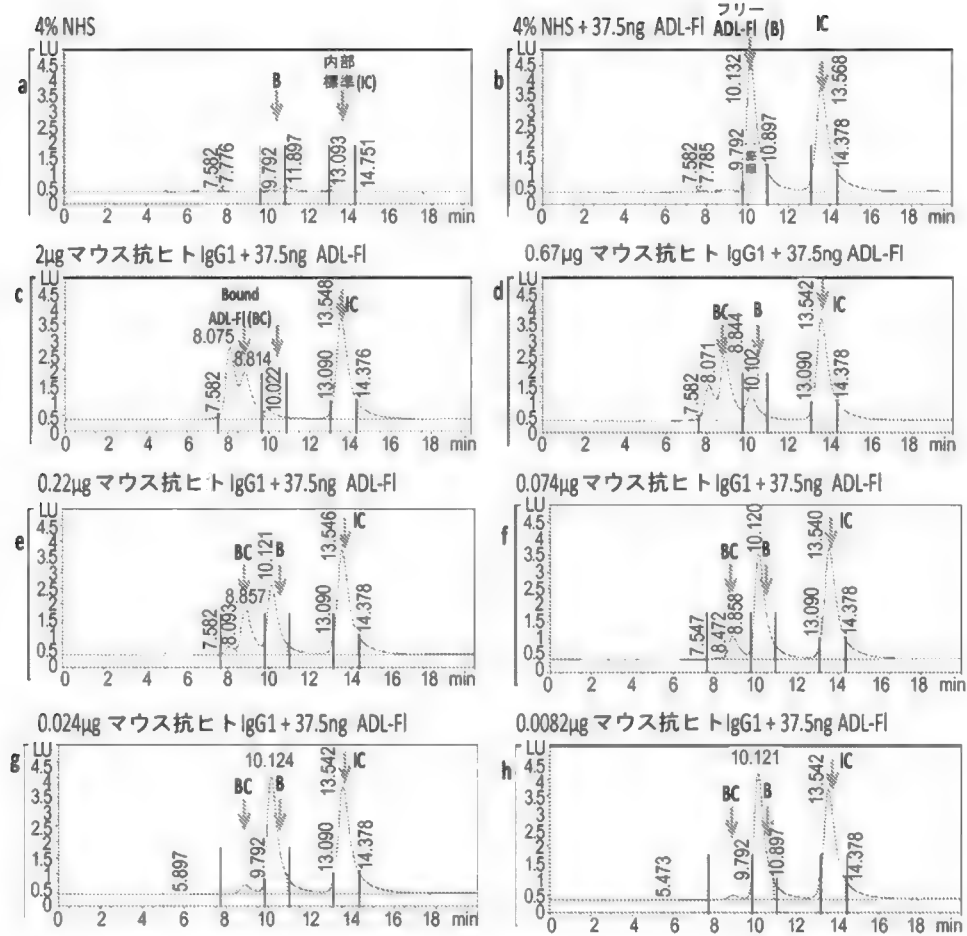


ヒルスローブ	-1.813
EC50	1.213

□ □ □ □ □

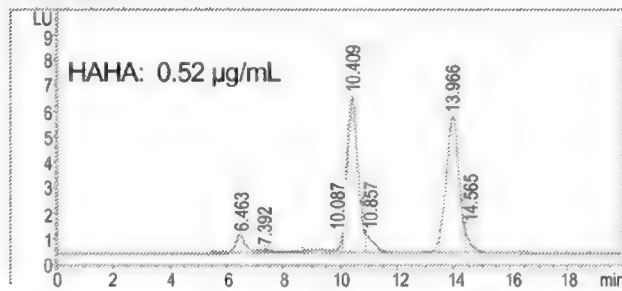


□ □ □ □ □

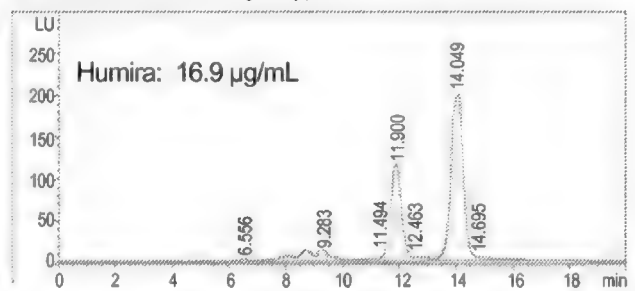


□ □ □ □ □

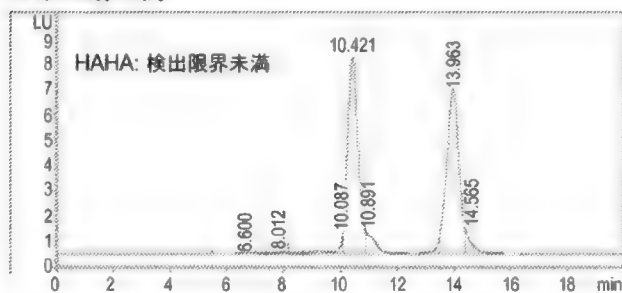
SL03246013 HAHA レベル



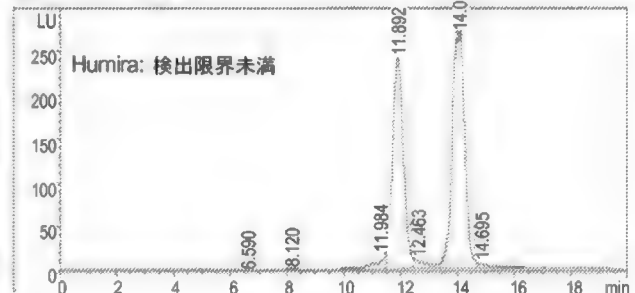
SL03246013 Humira レベル



正常血清の例



正常血清の例



□ □ □ □ □

2013508739000001. xml

□ □ □ □ □ □ □ □

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/054125

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/50 G01N33/564  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/035216 A1 (SVENSON MORTEN [DK] ET AL) 5 February 2009 (2009-02-05) abstract; figure 1 paragraph 6, last sentence paragraph [0057] - paragraph [0059] paragraph [0082] paragraph [0097] paragraph [0138]; examples ----- -/--	1-84

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2011

Date of mailing of the international search report

29/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luis Alves, Dulce

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/054125

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENDTZEN KLAUS ET AL: "Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab", ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 54, no. 12, December 2006 (2006-12), pages 3782-3789, XP002626408, ISSN: 0004-3591 abstract p.3782 - "Serum testing"; page 3783, left-hand column -----	22,75
A	CHEIFETZ A ET AL: "MONOCLONAL ANTIBODIES: IMMUNOGENICITY, AND ASSOCIATED INFUSION REACTIONS", MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE, JOHN WILEY & SONS, INC, NEW YORK, NY, US, vol. 72, no. 4, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 250-256, XP008059895, ISSN: 0027-2507 abstract page 251, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1 -----	1-74
A	CANAN AYBAY ET AL: "Demonstration of specific antibodies against infliximab induced during treatment of a patient with ankylosing spondylitis", RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL ; CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 26, no. 5, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 473-480, XP019335344, ISSN: 1437-160X, DOI: DOI:10.1007/S00296-005-0085-0 abstract page 475, right-hand column, paragraph 3 - page 476, left-hand column, paragraph 1 -----	41,59

### Information on parent family members

PCT/US2010/054125

Patent document  
cited in search report

Publication date

Patent family member(s)

Publication date

US 2009035216	A1	05-02-2009	NONE
---------------	----	------------	------

10000000000

1

(72) 000 00 00000  
0000000000000000 0000000000 000 000000 00 0  
00000 000 0000

(72) 000 00 0000 00  
0000000000000000 000000000 000000000 000000 000  
0000

(72) 000 000000 000  
0000000000000000 000000000 000000000000 000000 0  
000

□ □ □ □ ( □ □ )    4C085 AA14 EE01 GG01  
                       4C086 AA01 AA02 CB09 NA20 ZA02 ZA66 ZA96 ZB07 ZB11 ZB26  
                            ZB33 ZB35 ZB37